

REMARKS

Claims 1 and 4 are canceled and claims 2, 3 and 5 are rewritten as independent claims. No new matter is presented. Accordingly, upon entry of the Amendment, claims 2, 3 and 5 will be all of the claims pending in the application.

I. Information Disclosure Statement

The Examiner has returned a copy of the PTO/SB/08 Form submitted with the Information Disclosure Statement (IDS) filed on January 31, 2005, indicating that the Information Disclosure Statement filed January 31, 2005 fails to comply with 37 C.F.R. §1.98(a)(2), which requires a legible copy of each cited foreign patent document; each non-patent literature publication or that portion which caused it to be listed; and all other information or that portion which caused it to be listed.

Applicants submit that it appears that copies of the references listed on the PTO/SB/08 Form submitted with the IDS filed with the application on January 31, 2005, were not received by the Examiner. However, the Examiner has considered the references listed on the PTO/SB/08 Form and included them in the PTO 892 Form attached to the Action. Therefore, the references have been made of record. Nevertheless, Applicants submit additional copies of the references herewith for the Examiner's convenience.

II. Response to Claim Rejections - 35 U.S.C. § 112

Claims 1-5 are rejected under 35 U.S.C. §112, second paragraph, as being indefinite.

The Examiner states that in claims 1 and 4, the phrases "the headspace" and "the volume of dissolved gas" lack proper antecedent basis.

Claims 1 and 4 are canceled herein thereby rendering the rejection as to these claims moot. Claims 2, 3 and 5 as amended recite that the packaged container comprises “an interspace between the gas-permeable plastic container and the packaging member, wherein the interspace has a volume which is at least 4 times that of the total of a volume of headspace in the container and a volume of dissolved gas”. Thus, it is believed that the rejection does not apply to the present claims.

Accordingly, Applicants respectfully request withdrawal of the rejection.

III. Response to Claim Rejection - 35 USC § 103

Claims 1 and 4 are rejected under 35 U.S.C. §103(a) as allegedly being unpatentable over JP 2000-281147¹ (hereinafter JP '147) in view of JP 11-292151² (hereinafter JP '151) or Myers (4,515,266).

Claims 1 and 4 are canceled herein, thereby rendering the rejection as to these claims moot. Accordingly, Applicants respectfully request withdrawal of the rejection.

IV. Allowable Subject Matter

Claims 2, 3 and 5 are said to be allowable if rewritten to overcome the rejection under 35 U.S.C. §112, 2nd paragraph, set forth in this Office action and to include all of the limitations of the base claim and any intervening claims.

¹ The Examiner incorrectly identifies the Japanese Publication as JP Q2000281147, but the Japanese publication is correctly identified on the PTO 892 Form.

² The Examiner incorrectly identifies the Japanese Publication as JP 411292151, but the Japanese publication is correctly identified on the PTO 892 Form.

Claims 2, 3 and 5 are rewritten herein as independent claims, thereby obviating the objection to the claims. Accordingly, Applicants respectfully request withdrawal of the objection to the claims.

V. Conclusion

In view of the above, reconsideration and allowance of this application are now believed to be in order, and such actions are hereby solicited. If any points remain in issue which the Examiner feels may be best resolved through a personal or telephone interview, the Examiner is kindly requested to contact the undersigned at the telephone number listed below.

The USPTO is directed and authorized to charge all required fees, except for the Issue Fee and the Publication Fee, to Deposit Account No. 19-4880. Please also credit any overpayments to said Deposit Account.

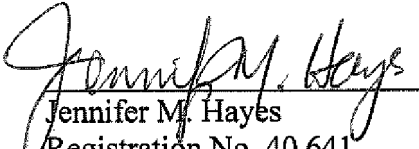
Respectfully submitted,

SUGHRUE MION, PLLC
Telephone: (202) 293-7060
Facsimile: (202) 293-7860

WASHINGTON OFFICE

23373

CUSTOMER NUMBER


Jennifer M. Hayes
Registration No. 40,641

Date: June 5, 2007

JP2000281147

Title:
EYE PERFUSION AND WASHING LIQUID BAG PACKAGING BODY

Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To prepare an eye perfusion and a washing liquid bag packaging body for avoiding the damage to a glass container and the generation of glass flakes, stably storing the eye perfusion and the washing liquid and accurately judging visually the generation of pinholes. **SOLUTION:** An eye perfusion and a washing liquid bag packaging body is formed of a gas in-permeable plastic packaging material 3 packaging a gas permeable plastic composite chamber bag 2 in which an oxyglutathione containing liquid or a solid agent is enclosed in one chamber and a bicarbonate ion liquid is enclosed in the other chamber, and a space 4 between a bag 2 and a packaging material 3 is filled with a carbon dioxide gas atmosphere and a pinhole detecting agent 5 is provided in the space.

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2000-281147

(P2000-281147A)

(43) 公開日 平成12年10月10日 (2000.10.10)

(51) Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テマコード* (参考)
B 6 5 D 81/32		B 6 5 D 81/32	R 4 C 0 7 6
A 6 1 J 1/05		A 6 1 J 1/00	3 5 3
1/00	3 5 3	A 6 1 K 9/08	
A 6 1 K 9/08		A 6 1 J 1/00	3 5 1 A

審査請求 未請求 請求項の数23 O L (全 16 頁)

(21) 出願番号 特願平11-89207

(22) 出願日 平成11年3月30日 (1999.3.30)

(71) 出願人 000149435

株式会社大塚製薬工場

徳島県鳴門市撫養町立岩字芥原115

(74) 上記1名の代理人 100065215

弁理士 三枝 英二 (外9名)

(71) 出願人 000199175

千寿製薬株式会社

大阪府大阪市中央区平野町2丁目5番8号

(74) 上記1名の代理人 100065215

弁理士 三枝 英二 (外2名)

(72) 発明者 庄司 英克

徳島県板野郡北島町新喜来字二分1の10

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 眼灌流・洗浄液バッグ包装体

(57) 【要約】

【課題】 ガラス容器の破損やガラスフレークの発生を回避し、眼灌流、洗浄液を安定に収容でき、更にピンホール発生を的確に目視判断できる、眼灌流、洗浄液バッグ包装体を提供。

【解決手段】 1室にオキシグルタチオン含有薬液又は固形剤、他室に重炭酸イオン液が封入され、バッグと包装材との空間部が炭酸ガス雰囲気とされ且つ該空間部にピンホール検知剤が配置される、ガス透過性プラスチック製複室バッグをガス非透過性プラスチック包装材で包装した眼灌流、洗浄液バッグ包装体。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 ガス透過性プラスチック製複室バッグをガス非透過性プラスチック包装材で包装した包装体であって、該複室バッグはオキシグルタチオン及びデキストロースから選ばれる少なくとも1種を含む薬液又は固形剤が封入されたA室と、重炭酸イオンを含む薬液が封入されたB室とを少なくとも有しており、上記複室バッグと包装材との空間部は炭酸ガス雰囲気とされており、且つ該空間部にはpH指示薬を含む水溶液又は有機溶媒溶液を担体に保持させてなるピンホール検知剤が配置されていることを特徴とする眼灌流・洗浄液バッグ包装体。

【請求項2】 A室が、オキシグルタチオン及びデキストロースから選ばれる少なくとも1種を含む薬液を封入したものである請求項1に記載の眼灌流・洗浄液バッグ包装体。

【請求項3】 A室に封入される薬液が、更にカルシウムイオン及びマグネシウムイオンから選ばれる少なくとも1種を含むものである請求項2に記載の眼灌流・洗浄液バッグ包装体。

【請求項4】 A室に封入される薬液が、pH2.5～6.5のものである請求項2又は3に記載の眼灌流・洗浄液バッグ包装体。

【請求項5】 A室に封入される薬液が、pH3.0～6.0のものである請求項4に記載の眼灌流・洗浄液バッグ包装体。

【請求項6】 A室が、オキシグルタチオン及びデキストロースから選ばれる少なくとも1種を含む固形剤を封入したものである請求項1に記載の眼灌流・洗浄液バッグ包装体。

【請求項7】 A室に封入される固形剤が、更にカルシウム塩及びマグネシウム塩から選ばれる少なくとも1種

オキシグルタチオン

0～0.5g

デキストロース

0.4～1.8g

炭酸水素ナトリウム

1.5～2.5g

塩化カルシウム(無水物として)

0.09～0.17g

塩化マグネシウム又は硫酸マグネシウム(無水物として)0.07～0.18g

【請求項16】 複室バッグ内容物を混ぜ合わせて形成される眼灌流・洗浄液が、その1000ml当たり以下

オキシグルタチオン

0～0.3g

デキストロース

0.7～1.65g

炭酸水素ナトリウム

1.9～2.3g

塩化カルシウム(無水物として)

0.1～0.15g

塩化マグネシウム又は硫酸マグネシウム(無水物として)0.08～0.16g

【請求項17】 複室バッグ内容物を混ぜ合わせて形成される眼灌流・洗浄液が、その1000ml当たり以下記範囲から選ばれる各成分を含有するように調整される

オキシグルタチオン

0～0.5g

デキストロース

0.4～1.8g

炭酸水素ナトリウム

1.5～2.5g

塩化カルシウム(無水物として)

0.09～0.17g

を含むものである請求項6に記載の眼灌流・洗浄液バッグ包装体。

【請求項8】 B室に封入される薬液が、更にカルシウムイオン及びマグネシウムイオンから選ばれる少なくとも1種とクエン酸イオンとを含むものである請求項1に記載の眼灌流・洗浄液バッグ包装体。

【請求項9】 B室に封入される薬液が、pH7.0～9.0のものである請求項1又は8に記載の眼灌流・洗浄液バッグ包装体。

【請求項10】 B室に封入される薬液が、pH7.0～8.5のものである請求項9に記載の眼灌流・洗浄液バッグ包装体。

【請求項11】 複室バッグが、カルシウムイオン及びマグネシウムイオンから選ばれる少なくとも1種を含む薬液を封入したC室を更に有する請求項1に記載の眼灌流・洗浄液バッグ包装体。

【請求項12】 C室に封入される薬液が、pH3.5～5.5のものである請求項11に記載の眼灌流・洗浄液バッグ包装体。

【請求項13】 C室に封入される薬液が、pH4.0～5.0のものである請求項12に記載の眼灌流・洗浄液バッグ包装体。

【請求項14】 複室バッグが、カルシウム塩及びマグネシウム塩から選ばれる少なくとも1種を含む固形剤を封入したC室を更に有する請求項1に記載の眼灌流・洗浄液バッグ包装体。

【請求項15】 複室バッグ内容物を混ぜ合わせて形成される眼灌流・洗浄液が、その1000ml当たり以下記範囲から選ばれる各成分を含有するように調整される請求項2～7及び11～14のいずれかに記載の眼灌流・洗浄液バッグ包装体。

記範囲から選ばれる各成分を含有するように調整される請求項15に記載の眼灌流・洗浄液バッグ包装体。

請求項8～10のいずれかに記載の眼灌流・洗浄液バッグ包装体。

塩化マグネシウム又は硫酸マグネシウム(無水物として) 0.07~0.18g

クエン酸ナトリウム(無水物として)

0.4~1.4g

【請求項18】 複室バッグ内容物を混ぜ合わせて形成される眼灌流・洗浄液が、その1000ml当たり以下

記範囲から選ばれる各成分を含有するように調整される請求項17に記載の眼灌流・洗浄液バッグ包装体。

オキシグルタチオン

0~0.3g

デキストロース

0.7~1.65g

炭酸水素ナトリウム

1.9~2.3g

塩化カルシウム(無水物として)

0.1~0.15g

塩化マグネシウム又は硫酸マグネシウム(無水物として) 0.08~0.16g

クエン酸ナトリウム(無水物として)

0.7~1.1g

【請求項19】 複室バッグと包装材との空間部が、炭酸ガス濃度0.5~20v/v%の炭酸ガス雰囲気とされる請求項1~18のいずれかに記載の眼灌流洗浄液バッグ包装体。

【請求項20】 炭酸ガス濃度が1~15v/v%である請求項19に記載の眼灌流・洗浄液バッグ包装体。

【請求項21】 ビンホール検知剤が、更に保湿剤を含むものである請求項1~18のいずれかに記載の眼灌流・洗浄液バッグ包装体。

【請求項22】 ビンホール検知剤が、更に塩基性化合物を含むものである請求項1~18に記載の眼灌流・洗浄液バッグ包装体。

【請求項23】 ビンホール検知剤における担体が、伊紙、結晶セルロース、珪藻土、タルク、モンモリロナイト、ベントナイト、カオリナイト、エチルセルロース及び澱粉から選ばれるものである請求項1~18に記載の眼灌流・洗浄液バッグ包装体。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は眼灌流、洗浄液バッグ包装体、より詳しくは、眼科手術時の眼内及び眼外灌流、洗浄等に用いられる重炭酸イオン及びグルタチオン及び／又はデキストロースを含む液を用時混合して調整するための各成分を複室バッグに安定に収容してなるバッグ包装体であって、更に上記バッグ包装体の包装材にピンホールが発生する等によって、ガスバリア性が消失乃至低下した際に、これを色調変化により包装体外部から容易に目視確認できるピンホール検知剤を備えた改良された上記バッグ包装体に関する。

【0002】

【従来の技術】白内障手術、硝子体手術、緑内障手術等の眼科手術時等に、眼内及び眼外灌流、洗浄に用いられる液としては、現在、「オペガード」(千寿製薬株式会社製造、武田薬品工業株式会社販売)及び「ビーエスエスプラス」(BSS PLUS、参天製薬株式会社輸入販売)が市販されている。

【0003】前者のオペガードは、有効成分の一つとしてのデキストロースを含むpH7.2~8.2の範囲の液状形態に調整されているが、該デキストロースは酸性域で安定なため、長期保存安定性に欠ける不利がある。

【0004】また、後者のビーエスエスプラスは、オキシグルタチオン、デキストロース、カルシウムイオン及びマグネシウムイオンを含む溶液(10ml又は20ml)と、重炭酸イオンを含む希釈液(240ml又は480ml)とを、別々のガラスバイアルに収容し、使用時に両頭針のついた移注器を用いてオキシグルタチオン等を含む溶液を、希釈液の入ったガラス容器に移注し、混注後使用する形態となっている。これはオキシグルタチオン及びデキストロースが、pH7以上での長期に亘る安定維持が困難であることと、カルシウムイオン及びマグネシウムイオンは長期間希釈液と接触する場合には沈殿を生じる不利があるという理由による。

【0005】しかるに、上記ビーエスエスプラスは、長期安定に保存できるものである反面、その使用時には、下記(1)~(4)に従う移注手順を必要とし、これに伴われる、例えば下記(a)~(f)等の欠点がある。

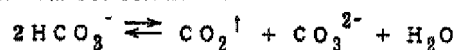
(1) 10ml又は20mlのオキシグルタチオン溶液を収容したガラス容器(ボトル)のゴム栓を覆っているアルミニウムカバーを外し、移注器の一方の針(樹脂針)のキャップを外し、該樹脂針を上記ボトルのゴム栓に突き刺す、(2) 次に、移注針の他方の針(ステンレス針)のキャップを外し、(3) 希釈液を入れたガラス容器(ボトル)のアルミカバーを外し、ステンレス針を該ボトルのゴム栓に突き刺す、(4) 注入後2液をよく混合する。(a) 上記操作自体煩雑であり、特にオキシグルタチオン溶液を収容したボトルのゴム栓に、樹脂針を突き刺す操作は、かなり困難である、(b) 2液の混注に時間がかかりすぎ、救急使用時等には迅速に対応できない、(c) 上記混注時における細菌汚染の危険は避けられない、(d) 同一ボトルのゴム栓に樹脂針を2回以上刺したりすると、それだけ異物混入の危険が多くなる、(e) 上記混合手順を間違えると混合されないか混合後に液の濃度に変化する、(f) 混注されないで希釈液だけが誤って投与される可能性もある。

【0006】更に、上記オペガード及びビーエスエスプラスは勿論のこと、この種の眼灌流、洗浄液は、一般にガラスバイアルに収容された液状形態を有しており、また重炭酸イオンを用いてpH8付近のアルカリ域に調整されるため、ガラス製容器に充填後、加熱滅菌して保存すると、経時的にガラスフレークが発生するという致命

的欠点があった。

【0007】従って、従来の眼灌流、洗浄液に代わって、之等に認められる欠点を全て解消した、新しい眼灌流、洗浄液の開発が当業界で要望されている。

【0008】また、この種の眼灌流、洗浄液に用いられ



【0010】で表わされるような平衡関係にある。開放系では該式(1)の右辺の炭酸ガスの揮散によって反応が右側に進行し、これに伴われて重炭酸イオンの減少及び炭酸イオンの増加が起こり、水溶液のpHが次第に上昇する。

【0011】一方、健康な人の涙液は、覚醒時ではpH 7.5±0.2の範囲にあり、眼瞼を長時間閉じた状態では、pH約7.25である。該pH範囲を外れた例えばpH6以下や8以上では、人は不快感を感じるので、眼灌流、洗浄液のpHはできるだけ上記範囲内とする必要がある。この範囲を外れるpH上昇等は極力防がなければならない。

【0012】このため、従来よりかかる眼灌流、洗浄液は、上記経時的pH変化を防止するために、ガラス製バイアル等の密閉容器に充填され、発生する炭酸ガスの揮散を防止することにより一定の平衡状態を保ち、重炭酸イオン濃度及び液pHの安定化を図っている。

【0013】しかしながら、ガラス製容器は破損し易く、非常に重く、廃棄処分にも苦勞するという致命的欠点があるに加えて、上記眼灌流、洗浄液の加熱滅菌時における炭酸ガスの発生は避けられず、この発生ガスにより容器内圧が上昇し、これがガラス容器の破損を誘発するおそれも多々ある。

【0014】更に、重炭酸イオンを含む眼灌流、洗浄液は、上記のようにpHが7～8程度の範囲の弱アルカリ性を保持するのが望ましいが、かかるpHでは、ガラス容器に充填後、加熱滅菌して保存すると、経時的に器壁からガラスフレークを発生させ、このために長期保存ができない欠点もある。

【0015】

【発明が解決しようとする課題】従って、本発明の目的は、上記従来技術に見られる欠点を解消して、オキシグルタチオン及び／又はデキストロースと共に重炭酸イオンを含有する眼灌流、洗浄液を、長期間安定に収容し、炭酸ガス発生による液のpH変化をできるだけ防止し、しかも該液pHに変化が起った場合には、これを的確に目視判断可能な機構を備えた、新しい眼灌流、洗浄液バッグ包装体を提供することにある。

【0016】本発明者らは、上記目的より鋭意研究を重ねた結果、重炭酸イオンを含有する薬液とオキシグルタチオン及び／又はデキストロースを含有する薬液又は固形剤とを、それぞれガス透過性プラスチック製複室バッグの各室に封入して高圧蒸気滅菌、熱水浸漬滅菌、熱水

重炭酸イオン(炭酸水素イオン)は、液中では次式(1)

【0009】

【化1】

シャワー滅菌等の一般的滅菌方法により滅菌するか或いはそれぞれ無菌的にプラスチック製複室バッグの各室に封入し、その後、得られるバッグをガス非透過性プラスチック製包装材で包装し、上記バッグと包装材との空間部を炭酸ガス雰囲気とする時には、使用時に上記バッグの各室を連通させることによってバッグ内容物を混合して眼灌流、洗浄液を調整でき、かくして、上記目的のひとつである安定保存可能な眼灌流、洗浄液が得られることを見いだした。

【0017】また、本発明者らは、上記プラスチック製複室バッグをガス非透過性プラスチック製包装材で包装し、該バッグと包装材との空間部を炭酸ガス雰囲気とすると共に、該空間部に特定のピンホール検知剤を配置するときには、例えばピンホールの発生等による重炭酸イオンを含有する薬液のpH変化を的確に目視判断可能となることを見いだした。本発明はかかる新しい知見に基づいて完成されたものである。

【0018】

【課題を解決するための手段】本発明によれば、ガス透過性プラスチック製複室バッグをガス非透過性プラスチック包装材で包装した包装体であって、該複室バッグはオキシグルタチオン及びデキストロースから選ばれる少なくとも1種を含む薬液(以下「GSSG/GLU液」という)又は固形剤(以下「GSSG/GLU固形剤」という)が封入されたA室と、重炭酸イオンを含む薬液(以下「重炭酸イオン液」という)が封入されたB室とを少なくとも有しており、上記複室バッグと包装材との空間部は炭酸ガス雰囲気とされており、且つ該空間部にはpH指示薬を含む水溶液又は有機溶媒溶液を担体に保持させてなるピンホール検知剤が配置されていることを特徴とする眼灌流・洗浄液バッグ包装体が提供される。

【0019】また、本発明によれば、下記各態様の上記眼灌流、洗浄液バッグ包装体が提供される。

(1) A室が、GSSG/GLU液に更にカルシウムイオン及びマグネシウムイオンから選ばれる少なくとも1種、好ましくは両者を含む薬液を封入したものである眼灌流、洗浄液バッグ包装体。

(2) A室に封入される薬液が、pH2.5～6.5のもの、より好ましくはpH3.0～6.0である眼灌流、洗浄液バッグ包装体。

(3) A室が、GSSG/GLU固形剤に更にカルシウム塩及びマグネシウム塩から選ばれる少なくとも1種、好ましくは両者を含む固形剤を封入したものである眼灌

流、洗浄液バッグ包装体。

(4) B室に封入される薬液が、更にカルシウムイオン及びマグネシウムイオンから選ばれる少なくとも1種、好ましくは両者、とクエン酸イオンとを含むものである眼灌流、洗浄液バッグ包装体。

(5) B室に封入される薬液が、pH 7.0～9.0のもの、より好ましくはpH 7.0～8.5である眼灌流、洗浄液バッグ包装体。

(6) 複室バッグが、カルシウムイオン及びマグネシウムイオンから選ばれる少なくとも1種、好ましくは両者を含む薬液（以下「Ca/Mg液」という）を封入したC室を更に有するものである眼灌流、洗浄液バッグ包装体。

成分	許容範囲(g)	好適範囲(g)
オキシグルタチオン	0～0.5	0～0.3
デキストロース	0.4～1.8	0.7～1.65
炭酸水素ナトリウム	1.5～2.5	1.9～2.3
塩化カルシウム(無水物として)	0.09～0.17	0.1～0.15
塩化マグネシウム又は硫酸マグネシウム (いずれも無水物として)	0.07～0.18	0.08～0.16

(10) 複室バッグ内容物を混ぜ合わせて形成される眼灌流、洗浄液が、その1000mlあたりに下記許容範囲、より好ましくは下記好適範囲から選ばれる各成分を

成分	許容範囲(g)	好適範囲(g)
オキシグルタチオン	0～0.5	0～0.3
デキストロース	0.4～1.8	0.7～1.65
炭酸水素ナトリウム	1.5～2.5	1.9～2.3
塩化カルシウム(無水物として)	0.09～0.17	0.1～0.15
塩化マグネシウム又は硫酸マグネシウム (いずれも無水物として)	0.07～0.18	0.08～0.16
クエン酸ナトリウム(無水物として)	0.4～1.4	0.7～1.1

(11) 複室バッグと包装材との空間部が、炭酸ガス濃度0.5～2.0v/v%、より好ましくは1～1.5v/v%の炭酸ガス雰囲気とされる眼灌流、洗浄液バッグ包装体。

(12) ビンホール検知剤が、更に保湿剤を含むものである眼灌流、洗浄液バッグ包装体。

(13) ビンホール検知剤が、更に塩基性化合物を含むものである眼灌流、洗浄液バッグ包装体。

(14) ビンホール検知剤における担体が、珪紙、結晶セルロース、珪藻土、タルク、モンモリロナイト、ベントナイト、カオリナイト、エチルセルロース及び澱粉から選ばれるものである眼灌流、洗浄液バッグ包装体。

【0022】本発明眼灌流、洗浄液バッグ包装体は、A室及びB室の少なくとも2室を有する複室バッグの利用に基づいて、オキシグルタチオン、デキストロース及び重炭酸イオン液の長期に亘る安定化が可能である。

【0023】また、本発明包装体は、ガス非透過性プラスチック包装材の利用と共に、空間部を炭酸ガス雰囲気

(7) C室に封入される薬液が、pH 3.5～5.5、より好ましくは4.0～5.0のものである眼灌流、洗浄液バッグ包装体。

(8) 複室バッグが、カルシウム塩及びマグネシウム塩から選ばれる少なくとも1種、好ましくは両者を含む固形剤（以下「Ca/Mg固形剤」という）を封入したC室を更に有するものである眼灌流、洗浄液バッグ包装体。

(9) 複室バッグ内容物を混ぜ合わせて形成される眼灌流、洗浄液が、その1000mlあたりに下記許容範囲、より好ましくは下記好適範囲から選ばれる各成分を含有するように調整される眼灌流、洗浄液バッグ包装体。

【0020】

許容範囲(g)	好適範囲(g)
0～0.5	0～0.3
0.4～1.8	0.7～1.65
1.5～2.5	1.9～2.3
0.09～0.17	0.1～0.15
0.07～0.18	0.08～0.16

含有するように調整される眼灌流、洗浄液バッグ包装体。

【0021】

許容範囲(g)	好適範囲(g)
0～0.5	0～0.3
0.4～1.8	0.7～1.65
1.5～2.5	1.9～2.3
0.09～0.17	0.1～0.15
0.07～0.18	0.08～0.16
0.4～1.4	0.7～1.1

としたことに基づいて、重炭酸イオン液から発生する炭酸ガスの大気中への揮散が防止でき、これにより該液のpH値を一定値に保持できる利点が保証される。

【0024】更に、本発明包装体は、上記空間部に特定のビンホール検知剤を配置したことに基づいて、長期保存時や、輸送時の衝撃や接触により、包装材にビンホールが発生したり、そのシールが開封される等のトラブルによるバッグ包装体内からの炭酸ガスの漏出、それに基づく眼灌流、洗浄液の炭酸水素イオン含量低下及びpH上昇、ひいては眼灌流、洗浄液の品質劣化、失効を、容易に目視確認することができる。

【0025】特に上記包装材におけるビンホール発生は、容易に確認できるものではなく、そのため、品質が劣化したり失効した眼灌流、洗浄液が誤って使用される危険性は回避できず、かかる使用は、単に期待した眼灌流、洗浄効果が得られないのみならず、pHの高い薬液を用いることによる副作用の発現等を惹起する懸念があ

るが、本発明によれば、かかる危険を確実に回避できる。

【0026】更に加えて、本発明包装体は、上記構成、特にプラスチック製バッグを利用する構成の採用に基づいて、破損やガラスフレーク発生の危険を回避でき、軽量化を図ることができ、また、通常の操作で容易に製造できる利点もある。

【0027】

【発明の実施の形態】以下、本発明バッグ包装体につき詳述すれば、本発明において眼灌流、洗浄液としては、GSSG/GLU液又はGSSG/GLU固形剤、重炭酸イオン液、及び更に所望によりCa/Mg液又はCa/Mg固形剤から構成されるものを使用する。

【0028】尚、本明細書においてイオン及び塩濃度の表示は、特に明記する場合を除いて、複室バッグの各室内内容物（封入物）を混合して調整される眼灌流、洗浄液のイオン及び塩濃度（無水物換算とする）を示すものとする。

【0029】GSSG/GLU液及び重炭酸イオン液の各液（A室封入液及びB室封入液）は、それぞれ、オキシグルタチオン及び／又はデキストロース、及び重炭酸イオンを必須成分として、他にそれぞれ、カルシウムイオン及びマグネシウムイオンから選ばれる少なくとも1種を含ませることができる。特に重炭酸イオン液にカルシウムイオン及びマグネシウムイオンから選ばれる少なくとも1種を含ませる場合には、沈殿防止のために更にクエン酸イオンを含ませる。

【0030】また、上記カルシウムイオン及びマグネシウムイオンから選ばれる少なくとも1種は、上記GSSG/GLU液及び重炭酸イオン液とは別個に、Ca/Mg液として調整して、複室バッグの他の室（C室）に封入することもできる。

【0031】これら各成分の組成は適宜決定することができる。即ち、各室封入成分を混合した液が従来より汎用されているこの種の眼内灌流、洗浄液の組成と同様のもの又は之等を若干変更したものとすることができる。代表的な眼灌流、洗浄液組成例としては、各液を混ぜ合わせて調整される眼灌流、洗浄液が前述した組成範囲となるものを例示できる。

【0032】GSSG/GLU液、重炭酸イオン液及びCa/Mg液のそれぞれには、更に例えばリン酸イオン、銅、亜鉛等の微量金属のイオン等を含ませることもできる。

【0033】また、GSSG/GLU液中には、塩化ナトリウムや塩化カリウム等を加えてナトリウムイオン、カリウムイオン及び塩素イオン等を含ませるのがよい。之等の配合量は、通常塩化ナトリウムでは約0.5～0.9w/v%、好ましくは約0.6～0.8w/v%の範囲であるのがよく、塩化カリウムでは約0.02～0.05w/v%、好ましくは約0.025～0.045w/v%の

範囲であるのが望ましい。尚、上記ナトリウムイオン及びカリウムイオンは、重炭酸イオン液及びCa/Mg液中にも適宜加えることができる。

【0034】重炭酸イオン液中に配合される重炭酸イオンを生ずる化合物は、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素アンモニウム、炭酸水素カリウム、その他の炭酸水素塩のいずれでもよく、之等は水溶液形態で用いられる。また、例えば炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等の炭酸イオンを生じる炭酸塩水溶液は、之等を炭酸塩として添加しても、調製される薬液のpH範囲では重炭酸イオンを生じるため、之等も上記重炭酸イオンを生じる化合物として重炭酸イオン液に添加配合することができる。之等各水溶液の重炭酸イオン濃度は、特に限定されるものではないが、通常15～50mM程度の範囲にあるのが普通であり、これは例えば炭酸水素ナトリウム水溶液の場合、約0.1～0.4w/v%の濃度に相当する。特に好ましい炭酸水素ナトリウム水溶液の濃度範囲は、約0.16～0.24w/v%である。

【0035】GSSG/GLU液及び重炭酸イオン液に適宜添加配合でき、またCa/Mg液を構成し得る、カルシウムイオンを生じる化合物及びマグネシウムイオンを生じる化合物としては、例えばカルシウム及びマグネシウムの塩化物、硫酸塩等のこの種眼灌流、洗浄液に慣用されるもののいずれであってもよい。

【0036】重炭酸イオン液にカルシウムイオン及び／又はマグネシウムイオンと共に添加配合されるクエン酸イオンは、得られる液中に共存する重炭酸イオンとカルシウムイオンやマグネシウムイオンとの反応によって炭酸カルシウムや炭酸マグネシウムの沈殿が生成するのを防止する作用を奏し得る。即ち、クエン酸イオンは、カルシウムイオンやマグネシウムイオンとキレートを作り、之等カルシウムイオン等が炭酸イオンと直接結合するのを阻止する作用を奏する。かかる作用を奏し得る化合物としては、例えばクエン酸ナトリウム等のクエン酸塩を例示できる。その配合量は、通常クエン酸塩として約0.35～2w/v%の範囲、より好ましくは約0.5～1.2w/v%の範囲から選ばれるのがよい。

【0037】重炭酸イオン液は、含有される重炭酸イオンの安定性を考慮して、通常、適当なpH調整剤、例えば水酸化ナトリウム、塩酸等を用いてpHを約7.0～9.0、好ましくは約7.0～8.5の範囲に調整されるのがよい。また、該液には、更に緩衝作用を有する例えばリン酸水素二ナトリウム、リン酸二水素ナトリウム、リン酸水素二カリウム、リン酸二水素カリウム、酢酸ナトリウム、酢酸カリウム等の緩衝剤を添加することもでき、これにより急激なpH変化を防止することができる。かかる緩衝剤は、複室バッグの各室内薬液を混合したときに十分な緩衝能を発揮できる濃度で用いられるのがよい。該濃度は、例えばリン酸水素二ナトリウムを例にとれば、約0.03～0.06w/v%、好ましくは

約0.035~0.05w/v%の範囲から選ばれるのがよい。また、酢酸ナトリウムでは、約0.02~0.06w/v%、好ましくは約0.03~0.05w/v%の範囲から選ばれるのがよい。

【0038】一方、GSSG/GLU液は、該液中のオキシグルタチオン及び／又はデキストロースを安定に保持するために、通常上記と同様のpH調整剤を用いてpH約2.5~6.5の範囲、好ましくは約3.0~6.0の範囲に調整されるのがよい。該液にも、上記と同様に、緩衝作用を有する酢酸ナトリウムや酢酸カリウム等の緩衝剤を添加することができる。

【0039】また、Ca/Mg液は、カルシウム及び／又はマグネシウムの沈殿の生成を確実に防止するために、通常上記と同様のpH調整剤を用いてpH約3.5~5.5の範囲、好ましくは約4.0~5.0の範囲に調整されるのが望ましい。該液にも上記と同様に緩衝作用を有する酢酸ナトリウム、酢酸カリウム、リン酸二水素ナトリウム、リン酸二水素カリウム等の緩衝剤を添加することができる。

【0040】本発明においてはまた、前記GSSG/GLU液に代えて、GSSG/GLU固形剤を利用することができる。また、前記Ca/Mg液に代えてCa/Mg固形剤を利用することもできる。

【0041】GSSG/GLU固形剤には、オキシグルタチオン及びデキストロースから選ばれる少なくとも1種を必須成分として、更にカルシウム塩及びマグネシウム塩から選ばれる少なくとも1種を含有させることができる。また、Ca/Mg固形剤は、カルシウム塩及びマグネシウム塩から選ばれる少なくとも1種、好ましくは両者を用いて調整できる。かかるカルシウム塩及びマグネシウム塩としては、この種眼灌流、洗浄液に慣用される通常のもののいずれでもよい。その例としてはカルシウム及びマグネシウムの塩化物、硫酸塩等を例示できる。

【0042】GSSG/GLU固形剤及びCa/Mg固形剤には、更に、銅、亜鉛等の微量金属の塩や、塩化ナトリウム、塩化カリウム、リン酸水素二ナトリウム、リン酸二水素ナトリウム、リン酸水素二カリウム、リン酸二水素カリウム等のナトリウム塩、カリウム塩、リン酸塩等を添加することができる。之等の添加量は、之等を混合して得られる眼灌流、洗浄液中の之等イオン濃度が前述した範囲となる量とすればよい。

【0043】之等の固形剤は、その構成成分化合物を、通常入手される形態、例えば粉末形態で単に混合して粉末形態に調整してもよく、各成分混合物を常法に従い賦形して細粒、顆粒、錠剤等の形態に調整することもできる。また、各成分を水その他の適当な溶媒に溶解した溶液を通常の方法に従い凍結乾燥して得られる凍結乾燥粉末等の形態とすることもできる。

【0044】本発明包装体において、眼灌流、洗浄液の

各成分(GSSG/GLU液、GSSG/GLU固形剤、重炭酸イオン液、Ca/Mg液、Ca/Mg固形剤)を各室に封入(収容、充填)するためのガス透過性プラスチック製複室バッグとしては、例えばポリエチレン製、エチレン酢酸ビニル共重合体製、ポリプロピレン製、ポリ塩化ビニル製のものや之等を適当な比率で配合あるいはラミネートしたものを例示できる。該バッグの形状、大きさ、厚さ等には特に制限はなく、一般には長方形のものがよく用いられる。該バッグの容量は、一般的には約20ml程度から3リットル程度の範囲とされ、厚さは100~500 μ m程度の範囲とされるのが望ましい。

【0045】上記バッグは、連通可能な隔壁を有する少なくとも2室からなるガス透過性プラスチック製バッグであるのがよい。かかるバッグは、輸液分野では既に知られており、例えば2室の連通部を閉鎖する手段が設けられたもの(特公昭63-20550号公報、実公昭63-17474号公報等参照)や、2室を区画するシール部が押圧により連通できるもの(特開昭63-309263号公報、特開平2-4671号公報等参照)等を例示することができる。本発明では之等バッグの少なくとも1室に、前記重炭酸イオン液が封入され、他の少なくとも1室にGSSG/GLU液又はGSSG/GLU固形剤が封入されればよい。

【0046】ガス非透過性プラスチック包装材における「ガス非透過性」とは、厳密にガスを透過しないという意味ではなく、そのガス透過性が上記眼灌流、洗浄液(そのための各液)を封入するバッグのそれよりも相対的に小さいことを意味している。例えば上記バッグと同一の材質でもその厚みが大きい場合には、本発明にいうガス非透過性プラスチック包装材として利用することができる。かかる包装材としては、通常のもの、例えばポリエチレンテレフタレート(PET)、ポリエチレンナフタレート(PEN)、ポリビニルアルコール(PVA)、エチレンビニルアルコール共重合体(EVOH)、ポリ塩化ビニリデン(PVDC)、ナイロン等の材質のものや、之等の表面に更に酸化珪素、酸化アルミニウム等の無機物を蒸着させたものや、之等各種材質の多層フィルム(ラミネートフィルム)からなるものを例示できる。之等包装材の形状及び大きさは、前記ガス透過性プラスチック製バッグを収容できることを前提として特に制限されない。但し、この収容後にバッグとの間を炭酸ガス雰囲気とすることのできる空間部が存在し得る形状及び大きさとされるのが好ましく、一般には、上記ガス透過性プラスチック製バッグの約1.2~3倍容量程度の大きさであるのが望ましい。

【0047】本発明によれば、上記バッグと包装材との空間部が炭酸ガス雰囲気とされ、且つ該空間部に特定のピンホール検知剤が配置される。

【0048】ここで、上記バッグと包装材との空間部を

炭酸ガス雰囲気とするための手段としては、例えばまず第1に炭酸ガスと空気との混合ガスや炭酸ガスと窒素ガスとの混合ガス等の炭酸ガスを含有する混合ガスを上記空間部に封入する方法を採用できる。この方法において、用いられる混合ガスの炭酸ガス濃度は、バッグに充填される眼灌流、洗浄液の種類、特にその炭酸水素イオン濃度及びpHに応じて適宜決定される。例えば上記液として炭酸水素ナトリウム2.1gを滅菌精製水に溶解させて全量を1リットルとした水溶液を選ぶ場合、該水溶液の炭酸水素イオン濃度は25mMであり且つpHは8.2であり、この値を保持するためには、上記混合ガス雰囲気の炭酸ガス濃度を約0.5~20%程度とするのがよい。

【0049】本発明における重炭酸イオン液の炭酸水素イオン濃度及びpHは、一般に15~50mM程度及び7.0~9.0程度であるから、上記空間部の炭酸ガス分圧は、通常約1mmHg~250mmHgの範囲に調整されるのがよく、これに応じて上記混合ガス中の炭酸ガスの含有比率を選択するのが好ましい。より詳しくは、製造後の重炭酸イオン液のpHが所定の範囲内にある場合には、空間部に封入する炭酸ガスは該薬液の炭酸ガス分圧にはほぼ等しくなるようにすればよい。

【0050】また、上記バッグと包装材との空間部を炭酸ガス雰囲気とするための他の手段としては、例えば上記空間部に存在する酸素ガスを吸収し、この吸収量に対して一定割合の容積の炭酸ガスを放出する、炭酸ガス発生型脱酸素剤を、上記空間部に封入する手段を挙げることができる。この炭酸ガス発生型脱酸素剤としては、例えば三菱瓦斯化学株式会社製「エージレスG」及び同「エージレスGM」や凸版印刷株式会社製の鮮度保持剤Cタイプ等を例示することができる。之等は通常入手される形態のまま上記空間部に封入して用いることができる。

【0051】本発明に従う、眼灌流、洗浄液のバッグへの充填、滅菌、包装材による包装等は、通常の注射液の製造方法と同様にして容易に行なうことができる。

【0052】本発明によれば、上記バッグと包装体との空間部に更に特定のピンホール検知剤が配置されることが重要である。

【0053】ここでピンホール検知剤は、pH指示薬を含む水溶液又は有機溶媒溶液を担体に保持させてなることを特徴としており、これは本発明バッグ包装体のバッグと包装材との空間部にこれを配置することによって、ピンホール発生等による該空間部からの炭酸ガスの漏出を、色調変化によって指示することができる。

【0054】該ピンホール検知剤において用いられるpH指示薬としては、ピンホール検知剤の炭酸ガス吸収及び放出によって起こるpH変化を、色調変化として指示できる各種の酸・塩基指示薬から選択することができる。該pH指示薬の色調は、炭酸ガスが存在する場合に

は酸性色を有しており、該ガスが漏出した場合には塩基性色に変化する。

【0055】特に好ましい上記pH指示薬は、更に(1)変色域が狭いこと、(2)発色強度が大きいこと、(3)変色の方向が適切であること(目立たない色から目立つ色へ)、(4)衛生性に優れること(物質自体の安全性が高く、移行性がないこと)、(5)安定性が高く、長期に亘って初期の変色能を保持すること等の性質を具備するものから選択されるのがよい。

【0056】上記pH指示薬の例としては、例えばm-クレゾールパープル、チモールブルー、クレゾールレッド、フェノールフタレイン、プロモチモールブルー、フェノールレッド、ジブロムフェノールテトラブロム、メチルチモールブルー、アリザリン、キシリトールオレンジ、プロモフェノールレッド、コンゴーレッド、アリザリンスルホン酸ナトリウム等を例示できる。之等は1種を単独で用いることもでき、また必要に応じて2種以上を併用することもできる。之等の内では特にm-クレゾールパープル(pH7.4~9.0で黄色から紫色に変色)、チモールブルー&クレゾールレッド(pH8.3付近で黄色から紫色に変色)、フェノールフタレイン(pH8.3~10.0で無色からピンク色に変色)、コンゴーレッド(pH3.0~5.0で青色から赤色に変色)が好ましい。

【0057】上記pH指示薬は、水溶液形態又は有機溶媒溶液形態で用いられる。ここで有機溶媒としては、例えばエタノール、メタノール、アセトン、之等の混合溶剤を使用することができる。

【0058】本発明に利用するピンホール検知剤におけるpH指示薬が塩基性色に発色するもの、即ちアルカリ域で変色するものの場合、該ピンホール検知剤には、更に塩基性化合物を含ませることができる。該塩基性化合物としては、例えばアルカリ金属又はアルカリ土類金属の水酸化物、炭酸塩、炭酸水素塩、リン酸塩等が挙げられる。之等は含水塩でもよく、無水塩でもよい。より具体的には、水酸化ナトリウム、炭酸ナトリウム、水酸化リチウム、炭酸水素ナトリウム、リン酸水素二ナトリウム、水酸化バリウム、水酸化マグネシウム等が挙げられる。之等の中でも、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、リン酸水素二ナトリウム及び水酸化ナトリウムが好ましい。之等塩基性化合物は、その1種を単独で用いることができ、また2種以上を併用することもできる。その配合量は適当なpHに調整できるものであればよく、通常得られるピンホール検知剤中に2w/w%程度までで充分である。

【0059】また、本発明に利用するピンホール検知剤には、適宜保湿剤を添加配合することができる。該保湿剤は、従来よりよく知られている各種のものでよい。その例としては、例えば、グリセリン、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール等を1種単独で又は2種

以上混合して用いることができる。その配合量は、特に限定されるものではないが、通常調製される溶液中に、10% (w/v%, 以下同じ) 程度迄の濃度となる量とされるのがよい。この添加配合は、得られるピンホール検知剤の水分活性保持に有効である。

【0060】本発明に用いるピンホール検知剤は、上記pH指示薬を含む水溶液又は有機溶媒溶液を担体に保持させることにより調製される。ここで用いられる担体は、上記水溶液又は有機溶媒溶液を含浸保持でき且つその中のpH指示薬及び塩基性化合物、更に得られるピンホール検知剤に吸収される炭酸ガスと反応しないものであることを前提として、適宜選択することができる。より好ましくは、該担体は、pH指示薬の変色の目視確認を妨げない淡色乃至白色又は白色に近い色であり、pH指示薬のpH指示能を妨げない適度の吸湿性を有しているもの乃至保持できるものであるのがよい。かかる担体としては、例えば濾紙、結晶セルロース、珪藻土、タルク、モンモリロナイト、ベントナイト、カオリナイト、エチルセルロース、ポリビニルアルコール、澱粉等が例示できる。

【0061】該担体への上記水溶液又は有機溶媒溶液の保持は、常法に従い単に両者を接触させることにより行ない得る。水溶液又は有機溶媒溶液の担体への保持量は、特に限定されるものではないが、通常5〜70重量%程度の範囲から選ばれるのが適当である。

【0062】かくして、本発明に利用するピンホール検知剤を得ることができる。該ピンホール検知剤を構成する各成分の割合(濃度)は、用いる各成分の種類や得られる検知剤のpH等に応じて適宜決定され、特に制限されるものではないが、通常、pH指示薬は0.001〜1.0% (重量%, 以下同じ) 程度の範囲、塩基性化合物の水溶液又は有機溶媒溶液は1〜70%程度まで、保湿剤は0.1〜10%程度の範囲、担体は約30〜95%の範囲から選択されるのが適当である。特に、得られるピンホール検知剤は、その水分含量が0.3%程度以上の範囲であるのが好ましい。

【0063】上記の如くして調製される本発明に利用するピンホール検知剤は、通常、殆ど流動性のないペースト状乃至半固体状形態或いは粉末形態を含む固体状を有しており、それ故、そのままの形態で、本発明眼灌流、洗浄バッグ包装体の空間部に配置することができ、これによって、迅速に所望のピンホール検知を行なうことができる。これに対して、例えば液状形態のものでは、気密性の高いプラスチック製小袋等に封入して上記空間部に配置する必要があるが、かかる使用ではプラスチック製小袋の炭酸ガス透過性に依存して、該小袋に封入された検知剤の炭酸ガス量変化が、空間部の炭酸ガス量の変化よりかなり遅れて生じることとなり、速やかなピンホール検出はできない不利がある。

【0064】上記ピンホール検知剤の上記空間部への配

置の例としては、例えば粉末状形態のピンホール検知剤では、これを更に例えばプレス成形等によって適当な形状に賦形し、得られる成型物を、そのまま上記空間部に配置する方法を例示できる。また、ペースト状乃至半固体及び固体状のピンホール検知剤は、流動性がないので、そのまま上記空間部に配置することができる。之等ペースト状形態等を有するものは、更に例えば適当な孔をあけた小袋等(気密性を有しない)に収容して本発明眼灌流、洗浄液バッグ包装体の空間部に配置することもできる。かかる小袋は、本発明製品の製造、移送時等における落下、荷積みの際の圧迫等によって該小袋の破損等が起こっても、液体とは異なって内容物がこぼれ出て製品を汚す危険はない。

【0065】本発明に利用するピンホール検知剤を、上記の如く適当な小袋に収容して利用する場合、該小袋は、より好ましくは炭酸ガス透過性及び透明性の高いプラスチックフィルム製等であるのがよい。その例としては、例えばポリエチレン、ポリプロピレン(外側)とポリエチレン(内側)とのラミネートフィルム、ポリ-4-メチル-1-ペンテン(外側)とポリエチレン(内側)とのラミネートフィルム等を例示できる。上記小袋の好ましい使用例としては、例えば上記フィルムに直径約50 μ m以上の孔を1箇所以上あけたものを例示することができる。

【0066】かかる小袋の大きさ、形状は、これにピンホール検知剤が収容できればよく、特に限定されない。通常、前記に例示した大きさのプラスチック製小袋の場合を例にとれば、その大きさは、外寸縦約1〜5cm×横約1〜5cmの袋状形態であることができる。

【0067】上記小袋へのピンホール検知剤の収容は、常法に従って、例えば、縦型3方シール機、縦型ビロー包装機、ロータリーパッカー等を用いて製袋し、これにピンホール検知剤成分を収容し、シールを連続して行なう方法によることができる。

【0068】尚、上記ピンホール検知剤は、通常その色調変化が十分に目視確認できる鮮明なものであるため、特に必要ではないが、その色調変化をより一層鮮明なものとするため、適当な色素を適宜添加配合することもできる。例えば無色(白色基材の利用によれば白色)から赤色に変色するフェノールフタレインを利用したピンホール検知剤では、これに青色系色素を添加することによって、青色から紫色への変色としてピンホールを検出することができる。

【0069】上記ピンホール検知剤を本発明バッグ包装体の空間部に配置するに当たっては、単に複室バッグとピンホール検知剤と一緒に、ガス非透過性プラスチック包装材で二次包装することにより行うことができ、その配置位置は、ピンホール検知剤が二次包装材による包装後にも外部から目視できる限り特に限定はない。かくして、本発明所期の眼灌流、洗浄液バッグ包装体を得る

ことができる。

【0070】本発明眼灌流、洗浄液バッグ包装体の好ましい実施態様は、添付図面（図1）に示す通りである。該図によれば、本発明包装体は、重炭酸イオン液及びGSSG/GLU液（内容液、1及び1）を、弱シール部6で区画された各室に、それぞれ封入してなるガス透過性プラスチック製複室バッグ2、該バッグを包装したガス非透過性プラスチック包装材3及び上記バッグと包装材との空間部4に配置されたピンホール検知剤5からなり、且つ該空間部は炭酸ガス雰囲気とされている。該包装体は、この構成の採用によって、本発明所期のバッグ内重炭酸イオン液のpH変化を目視確認できる効果を有すると共に、前述した各種の効果を奏し得る。

【0071】

【実施例】以下、本発明を更に詳しく説明するため、ピンホール検知剤の製造例を挙げ、次いで本発明眼灌流、洗浄液バッグの包装体の製造実施例及び得られる包装体についての試験例を挙げる。

【0072】

【製造例1】m-クレゾールパープル20mgに0.08%炭酸ナトリウム水溶液を加えて溶解し、グリセリン10gを加えて100mLとした。この液0.06mLを東洋汙紙1650（10mm×10mm）に含浸させ、得られる含浸紙を三方シール機を用いて低密度ポリエチレン（厚さ：45μm、大きさ：15mm×15mm）で包装して、ピンホール検知剤を製造した。

【0073】

【製造例2】フェノールフタレイン20mgに0.08%水酸化ナトリウム水溶液を加えて溶解し、グリセリン10gを加えて100mLとした。この液0.06mLを東洋汙紙1650（10mm×10mm）に含浸させ、得られる含浸紙を三方シール機を用いて低密度ポリエチレン（厚さ：45μm、大きさ：15mm×15mm）で包装して、小袋入り形態のピンホール検知剤を製造した。

【0074】

【製造例3】チモールブルー25mg及びクレゾールレッド15mgの混合物に0.08%水酸化ナトリウム水溶液を加えて溶解し、グリセリン10gを加えて100mLとした。この液0.06mLを東洋汙紙1650（10mm×10mm）に含浸させ、得られる含浸紙を三方シール機を用いて低密度ポリエチレン（厚さ：45μm、大きさ：15mm×15mm）で包装して、小袋入り形態のピンホール検知剤を製造した。

【0075】

【製造例4】m-クレゾールパープル2mgに0.27

実施例1の包装体

（A室）下記組成の薬液

オキシグルタチオン	0.09g
デキストロース	0.46g

%炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて溶解し、グリセリン10gを加えて100mLとした。この液0.06mLを東洋汙紙1650（10mm×10mm）に含浸させ、得られる含浸紙を三方シール機を用いて低密度ポリエチレン（厚さ：45μm、大きさ：15mm×15mm）で包装して、小袋入り形態のピンホール検知剤を製造した。

【0076】

【製造例5】コンゴレッド20mgに水を加えて溶解して100mLとした。この液0.06mLを東洋汙紙1650（10mm×10mm）に含浸させ、得られる含浸紙を三方シール機を用いて、有孔低密度ポリエチレン（厚さ：45μm、大きさ：15mm×15mm、注射針（27G、テルモ社、ネオラス）で直径約200μmの孔を任意に10箇所あけたもの）で包装して、小袋入り形態のピンホール検知剤を製造した。

【0077】

【製造例6】m-クレゾールパープル20mgに0.3%炭酸ナトリウム水溶液を加えて溶解し、100mLとした。この液5mLを結晶セルロース20gに含浸させ、得られる含浸物を打錠機により打錠して、錠剤形態（1錠0.5g）のピンホール検知剤を製造した。

【0078】

【製造例7】m-クレゾールパープル20mgにグリセリン10及び0.3%炭酸ナトリウム水溶液を加えて溶解し、100mLとした。この液10mLにPVA水溶液（PVA：熱水＝2g：50mL）を加えて攪拌し、そこに徐々に四ホウ酸ナトリウム（ホウ砂）飽和水溶液60mLを攪拌しながら加えてゲル体を調製した。得られたゲル体1gを三方シール機により低密度ポリエチレン（厚さ：45μm、大きさ：15mm×15mm）で包装して、ピンホール検知剤を製造した。

【0079】

【実施例1～12】ポリエチレン製の、連通可能な隔壁を有する2室（A室及びB室：実施例1～10）又は3室（A室、B室及びC室：実施例11及び12）からなるプラスチックバッグ（厚み：約260μm）の各室に、それぞれ下記薬液又は固形剤を充填閉塞し、熱水シャワー滅菌した。このものを、製造例7で作製したピンホール検知剤と共に炭酸ガス10%と空気90%との混合ガスで置換して、ナイロン（厚み：15μm）／ポリビニルアルコール（厚み：18μm）／ポリエチレン（厚み：60μm）のラミネートフィルム袋（二次包装材）中に封入して（空間量：400mL）、本発明眼灌流、洗浄液バッグの包装体を得た。

塩化ナトリウム	3.32 g
塩化カリウム	0.19 g
塩酸	適量
水酸化ナトリウム	適量
滅菌精製水	全体を150 mlとする量
pH	4.5

(B室) 下記組成の薬液

炭酸水素ナトリウム	1.05 g
酢酸ナトリウム・3水和物	0.30 g
クエン酸ナトリウム・2水和物	0.50 g
塩化カルシウム・2水和物	0.08 g
塩化マグネシウム・6水和物	0.10 g
塩酸	適量
水酸化ナトリウム	適量
滅菌精製水	全体を350 mlとする量
pH	7.8

実施例2の包装体

(A室) 下記組成の薬液

オキシグルタチオン	0.18 g
デキストロース	1.5 g
塩化ナトリウム	6.7 g
塩化カリウム	0.36 g
塩酸	適量
水酸化ナトリウム	適量
滅菌精製水	全体を500 mlとする量
pH	3.5

(B室) 下記組成の薬液

炭酸水素ナトリウム	2.1 g
酢酸ナトリウム・3水和物	0.5 g
クエン酸ナトリウム・2水和物	1.5 g
塩化カルシウム・2水和物	0.2 g
硫酸マグネシウム・7水和物	0.15 g
塩酸	適量
水酸化ナトリウム	適量
滅菌精製水	全体を500 mlとする量
pH	7.8

実施例3の包装体

(A室) 下記組成の薬液

デキストロース	0.75 g
塩化ナトリウム	3.3 g
塩化カリウム	0.18 g
塩酸	適量
水酸化ナトリウム	適量
滅菌精製水	全体を150 mlとする量
pH	5.0

(B室) 下記組成の薬液

炭酸水素ナトリウム	1.05 g
酢酸ナトリウム・3水和物	0.3 g
クエン酸ナトリウム・2水和物	0.5 g
塩化カルシウム・2水和物	0.09 g

硫酸マグネシウム・7水和物	0.15 g
塩酸	適量
水酸化ナトリウム	適量
滅菌精製水	全体を350mlとする量
pH	7.2

実施例4の包装体

(A室) 下記組成の薬液

オキシグルタチオン	0.09 g
デキストロース	0.46 g
塩化カルシウム・2水和物	0.08 g
塩酸	適量
水酸化ナトリウム	適量
滅菌精製水	全体を150mlとする量
pH	4.5

(B室) 下記組成の薬液

炭酸水素ナトリウム	1.05 g
塩化ナトリウム	3.57 g
塩化カリウム	0.19 g
リン酸水素二ナトリウム・12水和物	0.54 g
塩酸	適量
水酸化ナトリウム	適量
滅菌精製水	全体を350mlとする量
pH	7.4

実施例5の包装体

(A室) 下記組成の薬液

デキストロース	0.75 g
塩化カルシウム・2水和物	0.09 g
硫酸マグネシウム・7水和物	0.15 g
塩酸	適量
水酸化ナトリウム	適量
滅菌精製水	全体を150mlとする量
pH	5.0

(B室) 下記組成の薬液

炭酸水素ナトリウム	1.05 g
塩化ナトリウム	3.55 g
塩化カリウム	0.18 g
リン酸水素二ナトリウム・12水和物	0.54 g
塩酸	適量
水酸化ナトリウム	適量
滅菌精製水	全体を350mlとする量
pH	7.5

実施例6の包装体

(A室) 下記組成の薬液

オキシグルタチオン	0.2 g
デキストロース	1.0 g
塩化カルシウム・2水和物	0.16 g
塩化マグネシウム・6水和物	0.2 g
塩酸	適量
水酸化ナトリウム	適量
滅菌精製水	全体を500mlとする量

pH	4.5
(B室) 下記組成の薬液	
炭酸水素ナトリウム	1.9g
塩化ナトリウム	7.5g
塩化カリウム	0.3g
リン酸水素二ナトリウム・12水和物	1.0g
塩酸	適量
水酸化ナトリウム	適量
滅菌精製水	全体を500mlとする量
pH	7.7
実施例7の包装体	
(A室) 下記組成の薬液	
デキストロース	0.35g
塩化カルシウム・2水和物	0.05g
硫酸マグネシウム・7水和物	0.09g
塩酸	適量
水酸化ナトリウム	適量
滅菌精製水	全体を125mlとする量
pH	4.5
(B室) 下記組成の薬液	
炭酸水素ナトリウム	0.47g
塩化ナトリウム	1.95g
塩化カリウム	0.08g
リン酸水素二ナトリウム・12水和物	0.29g
塩酸	適量
水酸化ナトリウム	適量
滅菌精製水	全体を125mlとする量
pH	7.5
実施例8の包装体	
(A室) 下記組成の薬液	
オキシグルタチオン	0.09g
デキストロース	0.46g
塩化ナトリウム	3.57g
塩化カリウム	0.19g
塩化カルシウム・2水和物	0.08g
塩化マグネシウム・6水和物	0.1g
塩酸	適量
水酸化ナトリウム	適量
滅菌精製水	全体を150mlとする量
pH	4.5
(B室) 下記組成の薬液	
炭酸水素ナトリウム	1.05g
リン酸水素二ナトリウム・12水和物	0.54g
塩酸	適量
水酸化ナトリウム	適量
滅菌精製水	全体を350mlとする量
pH	7.4
実施例9の包装体	
(A室) 下記組成の薬液	
デキストロース	0.75g

塩化カリウム	0.18 g
塩化カルシウム・2水和物	0.09 g
硫酸マグネシウム・7水和物	0.15 g
塩酸	適量
水酸化ナトリウム	適量
滅菌精製水	全体を100mlとする量
pH	4.6
(B室) 下記組成の薬液	
炭酸水素ナトリウム	1.05 g
塩化ナトリウム	3.55 g
リン酸水素二ナトリウム・12水和物	0.54 g
塩酸	適量
水酸化ナトリウム	適量
滅菌精製水	全体を400mlとする量
pH	7.5

実施例10の包装体

(A室) 下記成分を滅菌精製水20mlに溶解し、0.22 μ mのメンブランフィルターで濾過後、凍結乾燥して得られる固形物(無菌的に封入)

オキシグルタチオン	0.09 g
デキストロース	0.46 g
塩化カルシウム・2水和物	0.08 g
硫酸マグネシウム・6水和物	0.10 g
塩化ナトリウム	3.57 g
塩化カリウム	0.19 g

(B室) 下記組成の薬液

炭酸水素ナトリウム	1.05 g
リン酸水素二ナトリウム・12水和物	0.52 g
塩酸	適量
滅菌精製水	全体を500mlとする量
pH	7.4

実施例11の包装体

(A室) 下記組成の薬液

オキシグルタチオン	0.09 g
デキストロース	0.46 g
塩酸	適量
水酸化ナトリウム	適量
滅菌精製水	全体を100mlとする量
pH	4.5

(B室) 下記組成の薬液

炭酸水素ナトリウム	1.05 g
リン酸水素二ナトリウム・12水和物	0.52 g
塩化カリウム	0.19 g
塩酸	適量
水酸化ナトリウム	適量
滅菌精製水	全体を400mlとする量
pH	7.6

(C室) 下記各成分を乾熱滅菌して得た固形物(無菌的に封入)

塩化カルシウム・2水和物	0.08 g
硫酸マグネシウム・6水和物	0.10 g
塩化ナトリウム	3.57 g

実施例12の包装体

(A室) 下記成分を滅菌精製水20mlに溶解し、0.22 μ mのメンブランフィルターで濾過後、凍結乾燥して得られる固形物(無菌的に封入)

オキシグルタチオン 0.09g

デキストロース 0.46g

(B室) 下記組成の薬液

炭酸水素ナトリウム 1.05g

リン酸水素二ナトリウム・12水和物 0.52g

塩化ナトリウム 3.57g

塩化カリウム 0.19g

塩酸 適量

水酸化ナトリウム 適量

滅菌精製水 全体を450mlとする量

pH 7.4

(C室) 下記組成の薬液

塩化カルシウム・2水和物 0.08g

硫酸マグネシウム・6水和物 0.10g

塩酸 適量

水酸化ナトリウム 適量

滅菌精製水 全体を50mlとする量

pH 4.6

【0080】

【実験例1】実施例1及び4のそれぞれで作製した本発明眼灌流、洗浄液バッグ包装体中のピンホール検知剤の変色を観察した所、作製当初は赤紫色であったが、50分後には周囲の炭酸ガスを吸収して黄色(正常色)になった。

【0081】次に、各本発明バッグ包装体製品の二次包装材に、注射針(27G、テルモ社、ネオラス)で、長径約500 μ m、短径約50 μ mのピンホールをあけ、ピンホール検知剤の変色を観察した結果、8時間後、検知剤は炭酸ガスを放出して紫色となった。

【0082】

【実施例13】ピンホール検知剤として製造例2で得たものを使用する以外は、実施例1と同様にして、本発明眼灌流、洗浄液バック包装体を得た。このものにおけるピンホール検知剤の色は、最初ピンク色であったが、製造120分後には周囲の炭酸ガスを吸収して無色(正常色)になった。

【0083】上記で作製した本発明製品の二次包装材に、実験例1と同様にしてピンホールをあけてその変色を観察した結果、5時間後、ピンホール検知剤は炭酸ガスを放出してピンク色となった。

【0084】

【実施例14】ピンホール検知剤として製造例3で得たものを使用する以外は、実施例1と同様にして、本発明眼灌流、洗浄液バック包装体を得た。このものにおけるピンホール検知剤の色は、最初紫色であったが、50分後には周囲の炭酸ガスを吸収して黄色(正常色)になった。

【0085】上記で作製した本発明製品の二次包装材

に、実験例1と同様にしてピンホールをあけてその変色を観察した結果、10時間後、ピンホール検知剤は炭酸ガスを放出して紫色となった。

【0086】

【実施例15】ピンホール検知剤として製造例5で得たものを使用する以外は、実施例1と同様にして、本発明眼灌流、洗浄液バック包装体を得た。このものにおけるピンホール検知剤の色は、最初赤色であったが、5分後には周囲の炭酸ガスを吸収して青紫色(正常色)になった。

【0087】上記で作製した本発明製品の二次包装材に、実験例1と同様にしてピンホールをあけてその変色を観察した結果、20分後、ピンホール検知剤は炭酸ガスを放出して赤色となった。

【0088】

【実施例16】ピンホール検知剤として製造例6で得たものを使用する以外は、実施例1と同様にして、本発明眼灌流、洗浄液バック包装体を得た。このものにおけるピンホール検知剤の色は、最初赤紫色であったが、2分後には周囲の炭酸ガスを吸収して黄色(正常色)になった。

【0089】上記で作製した本発明製品の二次包装材に、実験例1と同様にしてピンホールをあけてその変色を観察した結果、5分後、ピンホール検知剤は炭酸ガスを放出して紫色となった。

【図面の簡単な説明】

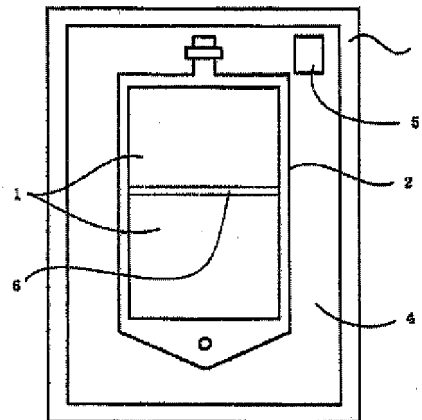
【図1】本発明眼灌流、洗浄液バッグ包装体の一実施態様を示す概略図である。

【 符 号 の 説 明 】

- 1 眼 灌 流、洗 浄 液
- 2 ガス透過性プラスチック製複室バッグ
- 3 ガス非透過性プラスチック包装材

- 4 上記バッグ2と包装材3との空間部
- 5 ビンホール検知剤
- 6 ガス透過性プラスチック製複室バッグの弱シール部

【 図 1 】



フ ロ ン ト ペ ー ジ の 続 き

- (72) 発 明 者 西 尾 充 平
兵 庫 県 姫 路 市 北 条 梅 原 町 98-3
- (72) 発 明 者 岡 実
徳 島 県 板 野 郡 北 島 町 江 尻 字 松 堂 27 の 4
- (72) 発 明 者 本 田 浩
徳 島 県 徳 島 市 佐 古 四 番 町 4 の 10
- (72) 発 明 者 湯 山 恒 平
徳 島 県 板 野 郡 松 茂 町 満 穂 字 満 穂 開 拓 96-1
大 塚 製 薬 松 茂 寮

- (72) 発 明 者 加 賀 順 二
徳 島 県 板 野 郡 北 島 町 江 尻 字 山 王 宮 11-1
- (72) 発 明 者 住 吉 信 昭
徳 島 県 鳴 門 市 撫 養 町 立 岩 字 七 枚 28 番 地 第 一 城 見 橋 コーポ35号
- F ター ム (参 考) 4C076 AA12 AA99 BB24 CC10 CC50
DD22 DD23 DD24 DD25 DD27
DD28 DD30 DD41 DD42 DD67
EE03 EE06 EE26 EE31 EE32
EE38 EE41 FF36 FF70

JP11292151

Title:

**PACKAGE FOR EASILY OXIDIZABLE SUBSTANCE OR COMPONENT
CONTAINING THE SUBSTANCE**

Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To stably hold an easily oxidizable substance for a long term inexpensively and efficiently by substituting inert gas for a specific ratio in a space volume formed between an envelope and a container. **SOLUTION:** When a container 3 receiving an easily oxidizable substance or a components 2 containing it is surrounded and sealed in a package 1, inert gas is substituted for 50% or more of an entire volume of an inner space 4 in the package 1. Thus partial pressure of oxygen in the inner space 4 decreases, whereby oxygen in a head space 5 in the container 3 permeates through the inner space 4. Further since partial pressure of oxygen in the head space 5 and the inner space 4 is low, dissolved oxygen in the easily oxidizable substance or the component 2 containing it also decreases. Thus oxidation by oxygen in the easily oxidizable substance due to a change with time can be suppressed, thereby holding the easily oxidizable substance stably for a long term in an inexpensive manner.

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平11-292151

(43) 公開日 平成11年(1999)10月28日

(51) Int.Cl.⁶

識別記号

F I

B 6 5 D 81/20

B 6 5 D 81/20

F

A 6 1 J 1/14

A 6 1 J 1/00

3 9 0 S

審査請求 未請求 請求項の数 6 F D (全 6 頁)

(21) 出願番号 特願平10-117808

(22) 出願日 平成10年(1998)4月13日

(71) 出願人 000006769

ライオン株式会社

東京都墨田区本所1丁目3番7号

(72) 発明者 服部 学

東京都墨田区本所1丁目3番7号 ライオン株式会社内

(72) 発明者 小高 明人

東京都墨田区本所1丁目3番7号 ライオン株式会社内

(72) 発明者 小出 操

東京都墨田区本所1丁目3番7号 ライオン株式会社内

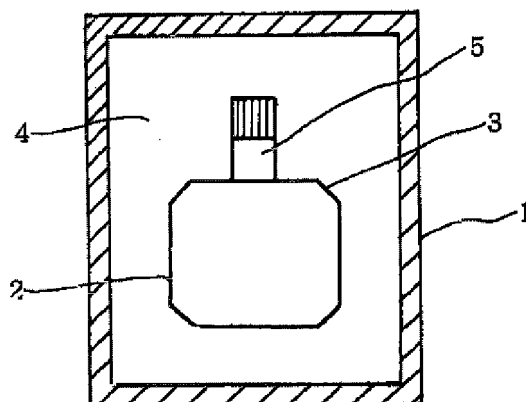
(74) 代理人 弁理士 小島 隆司 (外1名)

(54) 【発明の名称】 易酸化物質又はこれを含む組成物の包装体

(57) 【要約】

【解決手段】 易酸化物質又はこれを含む組成物を収容した容器を包囲体で包囲して密封すると共に、上記包囲体と上記容器との間に形成された空間容積の50%以上を不活性ガスにより置換してなることを特徴とする易酸化物質又はこれを含む組成物の包装体。

【効果】 本発明によれば、易酸化物質又はこれを含む組成物を長期間にわたって安定に保存することができ、しかも脱酸素剤を用いる方法に比べて非常に低コストに安定化することができ、容器変形の心配もない。



【特許請求の範囲】

【請求項1】 易酸化物質又はこれを含む組成物を収容した容器を包囲体で包囲して密封すると共に、上記包囲体と上記容器との間に形成された空間容積の50%以上を不活性ガスにより置換してなることを特徴とする易酸化物質又はこれを含む組成物の包装体。

【請求項2】 容器内部の空隙を不活性ガスで充填した請求項1記載の包装体。

【請求項3】 容器内部の空隙の容器満配量に対する容積率が5%以下となるように易酸化物質又はこれを含む組成物を容器に収容した請求項1記載の包装体。

【請求項4】 易酸化物質又はこれを含む組成物を、容器内部の空隙の容器満配量に対する容積率が4%以下となるように容器に収容してなることを特徴とする易酸化物質又はこれを含む組成物の包装体。

【請求項5】 易酸化物質を含む組成物が点眼剤である請求項1乃至4のいずれ1項記載の包装体。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、医薬品、食品、化粧品等の分野において利用される、易酸化物質を長期間に亘って安定に保持することができる易酸化物質又はこれを含む組成物の包装体に関する。

【0002】

【従来の技術及び発明が解決しようとする課題】酸化を受けやすい物質は、乾燥した状態では比較的安定であっても、特に水等に溶解した溶液状態では著しく分解されやすいものが多い。

【0003】従来、こうした易酸化物質溶液の安定化方法としては、遮光したガラス容器を用い、容器内部の空隙（以下、ヘッドスペースと呼ぶ）を窒素ガスにより置換するヘッドスペースの窒素ガス置換法や、特開昭62-138438号公報に見られるような易酸化物質溶液を酸素透過性プラスチック容器に充填、密栓し、脱酸素剤と共に酸素非透過性包囲体により密封する安定化法が提案されている。

【0004】しかしながら、ヘッドスペースの窒素ガス置換充填法では、窒素ガス置換率を上げようとするれば充填効率が低下し、逆に少ないヘッドスペース容積を窒素ガスで置換しても十分な溶存酸素の除去ができないために安定化効果が低いという欠点があった。

【0005】また、特開昭62-138438号公報による脱酸素剤を用いる方法は、脱酸素剤を使用することによって酸化を防止するものであるが、この方法は、容器内圧が減圧になることにより容器の変形が懸念される上、ヘッドスペースの窒素ガス置換法に比べてコストの点で割高となるという問題があった。

【0006】従って、より有効な易酸化物質の安定化技術の開発が望まれる。

【0007】本発明は、上記事情に鑑みなされたもの

で、低コストで効率よく易酸化物質を長期間に亘って安定して保持できる易酸化物質又はこれを含む組成物の包装体を提供することを目的とする。

【0008】

【課題を解決するための手段及び発明の実施の形態】本発明の第一発明は、上記目的を達成するため、易酸化物質又はこれを含む組成物を収容した容器を包囲体で包囲して密封すると共に、上記包囲体と上記容器との間に形成される空間（以下、インナースペースと呼ぶ）容積の50%以上を不活性ガスにより置換してなることを特徴とする易酸化物質又はこれを含む組成物の包装体を提供する。

【0009】また、第二発明は、易酸化物質又はこれを含む組成物を、容器内部の空隙（ヘッドスペース）の容器満配量に対する容積率が4%以下となるように容器に収容してなることを特徴とする易酸化物質又はこれを含む組成物の包装体を提供する。

【0010】上記第一発明では、例えば図1に示すように包囲体1中に、易酸化物質又はこれを含む組成物2を収容した容器3を包囲、密封する際、包囲体1内のインナースペース4の容積全体の50%以上を不活性ガスで置換することにより、インナースペース4の酸素分圧が低くなることから、容器3内のヘッドスペース5の酸素がインナースペース4へ透過し、更に、ヘッドスペース5及びインナースペース4の酸素分圧が低いことから、易酸化物質又はこれを含む組成物2中の溶存酸素も減少する。これにより、第1発明では、易酸化物質の経時での酸素による酸化が抑制され、易酸化物質が安価な方法で長期間安定に保持される。更に、容器3内のヘッドスペース5が不活性ガス置換されると、同様の経路にて易酸化物質又はこれを含む組成物中の溶存酸素が減少することにより、更に安定性が增強される。

【0011】第二発明では、例えば図2に示すように易酸化物質又はこれを含む組成物2をヘッドスペース5の容器満配量に対する容積率が4%以下となるように酸素非透過性容器6に収容することにより、易酸化物質の溶存酸素による酸化分解に伴って易酸化物質又はこれを含む組成物2中の溶存酸素が減少し、ヘッドスペース5より酸素が易酸化物質又はこれを含む組成物へ移行することから、易酸化物質又はこれを含む組成物中の溶存酸素が減少する。この結果、第二発明では、易酸化物質の酸素による酸化が抑制され、易酸化物質が安価な方法で長期間安定に保持される。更に、容器3の材質の透湿度が低い程、経時によるヘッドスペース容積率の増加が抑制され、より安定性が增強される。

【0012】また、これらの安定化方法により安定化された易酸化物質は、上記のような作用により、易酸化物質の品質が安定に保持され、特に酸化を受け易い易酸化物質溶液などの形態でも易酸化物質が非常に酸化され難

い。

【0013】以下、本発明につき更に詳細に説明すると、本発明の第一発明の易酸化物質又はこれを含む組成物の包装体において、使用する易酸化物質としては、酸化分解を受け易い全ての物質を使用できるが、例えば水溶性アズレン（グアイアズレン-3-スルホン酸ナトリウム等）、ジフェンヒドラミン、インドメタシン、ビタミンA類（パルミチン酸レチノール、 β -カロチン等を含む）、ビタミンB₂類（フラビン-アデニンジヌクレオチド等）、ビタミンB₆類（塩酸ピリドキシン等）、ビタミンB₁₂類（シアノコバラミン等）、ビタミンC類（アスコルビン酸等）、ビタミンE類（酢酸d- α -トコフェロール等）などから選ばれる1種又は2種以上が好適に使用される。

【0014】本発明において、易酸化物質は通常この易酸化物質を含む組成物として用いられる。この組成物の形態としては、液状、ペースト状、固形状等のいずれの形態でもよいが、特に本発明は、易酸化物質が水等に溶解している、溶液、ペースト等の形態の組成物、例えば点眼剤などに対して有効に適用される。

【0015】第一発明で用いる容器としては、易酸化物質又はこれを含む組成物を入れることができる全ての容器を使用することができるが、第一発明の目的からすると、特に酸素透過性の容器が好ましく、その材質としては、例えばポリエチレン、ポリプロピレン、ポリカーボネート、ポリ塩化ビニル、ポリエチレンテレフタレート等の材質からなる容器が挙げられる。酸素透過性容器としては、これらの中で特に酸素透過係数の高い材質、特に酸素透過係数が $10\text{cc}/\text{m}^2 \cdot 24\text{hr} \cdot \text{atm}$ 以上のものが好ましく、具体的にはポリエチレン製のディスプレイザブルタイプの点眼用容器などが安定性が高く、より好適である。

【0016】また、包囲体としては、特に酸素非透過性のものが好ましく、例えばアルミ箔、アルミニウムを蒸着したポリビニルアルコール系、ポリアミド系、ポリ塩化ビニリデンコート等の単体又は複合フィルムが挙げられるが、これらに限定されるものではない。特に長期安定化には、酸素透過係数が $10\text{cc}/\text{m}^2 \cdot 24\text{hr} \cdot \text{atm}$ 以下（即ち、 $0 \sim 10\text{cc}/\text{m}^2 \cdot 24\text{hr} \cdot \text{atm}$ ）の酸素非透過性包囲体が望ましい。

【0017】第一発明においては、上記易酸化物質又はこれを含む組成物を収容した容器、好ましくは酸素透過性容器を包囲体、好ましくは酸素非透過性包囲体で包囲して密封するが、この際、包囲体により密封されたインナースペース容積の50%以上を不活性ガスにより置換する。

【0018】この場合、不活性ガスとしては、例えば窒素、ヘリウム、ネオン、アルゴン等のガスが挙げられる。

【0019】また、インナースペースの不活性ガス置換

率は少なくとも50%以上とする必要があり、長期安定化のためには高いほど好ましく、75%以上であることが好ましい。不活性ガス置換率が50%未満では安定化効果に劣り、本発明の目的を達成することができない。

【0020】更に、インナースペースの容積が大きいほど、また易酸化物質又はこれを含む組成物の容量が小さいほど安定化効果は高く、インナースペースの容積が易酸化物質又はこれを含む組成物と同容積以上であることが望ましい。

【0021】また、本発明では、上記易酸化物質又はこれを含む組成物を容器に収容する際の容器内部のヘッドスペースにおいても、インナースペースと同様に不活性ガスで置換されることが望ましく、これにより更に安定化効果を増大させることができる。

【0022】なお、ヘッドスペースを不活性ガス置換しない場合は、ヘッドスペース容積は小さいほうが好ましく、容器内部の全容積に対して5%以下、より好ましくは4%以下、特に1%以下であることが望ましい。

【0023】更に、包囲体による密封は完全に行う必要があり、ピンホール等が生じてはならない。この密封方法としては、ヒートシールによる方法が簡便で好適に採用されるが、これに限定されるものではない。

【0024】第二発明は、易酸化物質又はこれを含む組成物を容器に収容するに際し、ヘッドスペースの容器満配量に対する容積率が4%以下となるように易酸化物質又はこれを含む組成物を収容するものである。

【0025】この場合、易酸化物質又はこれを含む組成物としては、上記と同様のものを例示することができる。また、易酸化物質又はこれを含む組成物を収容、充填する容器としては、易酸化物質又はこれを含む組成物を入れることができる全ての容器を使用することができ、また、その材質は特に制限はなく、低又は非酸素透過性であってもよく、例えばガラス、ポリ塩化ビニリデン、ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリカーボネート、ポリ塩化ビニル、ポリエチレンテレフタレート等からなる単体やこれらの複合材質の容器が挙げられる。なお、長期安定化のためには、酸素透過係数の低い材質の容器を用いることが好適であり、特に酸素透過係数が $10\text{cc}/\text{m}^2/24\text{hr} \cdot \text{atm}$ 以下のものが望ましい。このような低酸素透過係数の容器として具体的には、ガラス製容器などが例示される。

【0026】更に、容器材質の透湿度についても低いものが好ましく、特に長期安定化のためには透湿度が $10\text{g}/\text{m}^2/24\text{hr}$ 以下の材質のものが望ましい。

【0027】第二発明では、易酸化物質又はこれを含む組成物を容器に収容するに際し、容器満配量に対するヘッドスペース容積率が4%以下、好ましくは1~0%となるように易酸化物質又はこれを含む組成物を収容する。ヘッドスペース容積率が4%を超えると易酸化物質の安定化効果に劣り、本発明の目的を達成することがで

きない。

【0028】更に、易酸化物質又はこれを含む組成物を収容する容器は、易酸化物質又はこれを含む組成物を収容、充填する前に容器中を第一発明で例示したものと同様の不活性ガスで充分置換しておくことが好ましく、この不活性ガス置換により安定性をより向上させることができる。

【0029】更に、上記の易酸化物質又はこれを含む組成物を収容した容器は、その外周にポリ塩化ビニリデン、ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリカーボネート、ポリ塩化ビニル、ポリエチレンテレフタレート等からなる単体又はこれらの複合材質からなる包囲体、特に酸素非透過性包囲体を形成して密封することが好ましく、これにより更に安定化効果を高めることができる。なお、密封方法としては、ヒートシールによる方法が簡便で好適に採用されるが、これに限定されるものではない。

【0030】このような本発明の易酸化物質又はこれを含む組成物の安定化方法により安定化された易酸化物質又はこれを含む組成物は、点眼剤等の医薬品、食品、化粧品などとして使用することができる。なお、この場合、必要に応じて任意成分を添加して調製することができる。

【0031】

【発明の効果】本発明の第一発明によれば、易酸化物質又はこれを含む組成物を収容した容器を包囲体で包囲し、この包囲体内のインナースペース容積の50%以上を不活性ガスで置換、密封したことにより、易酸化物質又はこれを含む組成物を長期間にわたって安定に保存することができ、しかも脱酸素剤を用いる方法に比べて非常に低コストに安定化することができ、容器変形の心配もない。

【0032】更に、第二発明によれば、易酸化物質又はこれを含む組成物を容器に収容する際のヘッドスペース容積率を4%以下にしたことにより、容器中に易酸化物質又はこれを含む組成物を長期間にわたって安定に保存することができる。

【0033】

【実施例】以下、実施例及び比較例を示して本発明を具体的に説明するが、本発明は下記の実施例に制限されるものではない。

【0034】〔実施例1〕精製水にホウ酸1.0g、ホウ砂0.4g、塩化カリウム0.13g、塩化ナトリウム0.13g及び1,4-ジメチル-7-イソプロピルアズレン-3-スルホン酸ナトリウム（以下、水溶性アズレンと呼ぶ）0.02gを混合し、水酸化ナトリウムでpHを7.0に調製した後、精製水で全量を100mlとし、無菌ろ過後、被験液（点眼剤）とした。

【0035】この被験液16.2mlを図1に示すようにポリエチレンテレフタレート製容器に充填、密閉した

もの（ヘッドスペース容積：0.2cm³）を、ポリ塩化ビニリデンを主剤とする複合フィルムの包囲体で被覆し、窒素ガス雰囲気中でヒートシールして密封した（インナースペース容積：約35cm³、不活性ガス置換率：75%）。

【0036】〔実施例2〕実施例1と同一組成の被験液16.2mlをポリエチレンテレフタレート製容器に充填、密閉したもの（ヘッドスペース容積：0.2cm³）を、ポリ塩化ビニリデンを主剤とする複合フィルムの包囲体で被覆し、窒素ガス雰囲気中でヒートシールして密封した（インナースペース容積：約35cm³、窒素ガス置換率：50%）。

【0037】〔比較例1〕実施例1と同一組成の被験液16.2mlをポリエチレンテレフタレート製容器に充填、密閉したもの（ヘッドスペース容積：0.2cm³）を、ポリ塩化ビニリデンを主剤とする複合フィルムの包囲体で被覆し、窒素ガス雰囲気中でヒートシールして密封した（インナースペース容積：約35cm³、窒素ガス置換率：40%）。

【0038】〔比較例2〕実施例1と同一組成の被験液16.2mlを窒素ガスにより置換したガラス製容器に充填、密閉したもの（ヘッドスペース容積：0.2cm³、窒素ガス置換率：75%）をポリ塩化ビニリデンを主剤とする複合フィルムの包囲体で被覆し、不活性ガス置換することなくヒートシールして密封した（インナースペース容積：約35cm³）。

【0039】〔比較例3〕実施例1と同一組成の被験液16.2mlをポリエチレンテレフタレート製容器に充填、密閉したもの（ヘッドスペース容積：0.2cm³）を、ポリ塩化ビニリデンを主剤とする複合フィルムの包囲体で被覆し、脱酸素剤と共にヒートシールして密封した（インナースペース容積：約35cm³）。

【0040】〔実施例3〕ポリオキシエチレン（60）硬化ヒマシ油1.5g、酢酸d- α -トコフェロール0.5g、パルミチン酸レチノール（170万国際単位）0.2gを加温融解した。これに精製水を加え、エチレンジアミン四酢酸二ナトリウム0.1gを混合溶解し、水酸化ナトリウムでpHを7.0に調製した後、精製水で全量を1000mlとし、無菌ろ過後、被験液とした。

【0041】この被験液16.2mlをポリエチレンテレフタレート製容器に充填、密閉したもの（ヘッドスペース容積：約0.2cm³）を、ポリ塩化ビニリデンを主材料とする複合フィルムの包囲体で被覆し、窒素ガス雰囲気中でヒートシールして密封した（インナースペース容積：約35cm³、窒素ガス置換率：75%）。

【0042】〔比較例4〕実施例3と同一組成の被験液16.2mlを窒素ガスにより置換したガラス製容器に充填、密閉したもの（ヘッドスペース容積：0.2cm³、窒素ガス置換率：75%）を、ポリ塩化ビニリデン

を主剤とする複合フィルムの包囲体で被覆し、不活性ガス置換することなくヒートシールして密封した（インナースペース容積：約35cm³）。

【0043】〔比較例5〕実施例3と同一組成の被験液16.2mlをポリエチレンテレフタレート製容器に充填、密閉したもの（ヘッドスペース容積：0.2cm³）を、ポリ塩化ビニリデンを主剤とする複合フィルムの包囲体で被覆し、脱酸素剤と共にヒートシールして密封した（インナースペース容積：約35cm³）。

【0044】上記実施例及び比較例で得られた製剤について、易酸化物質残存率及び溶存酸素濃度の50℃、75%RH（相対湿度）における経時変化を30日と60日保存後に測定した。なお、易酸化物質濃度は、高速液体クロマトグラフィーにより易酸化物質（水溶性アズレン）濃度を定量し、その残存率は次式より算出した。

易酸化物質残存率（%）＝（保存後易酸化物質濃度）÷

（製造直後の易酸化物質濃度）×100

【0045】表1の結果より、易酸化物質溶液を充填、密栓した酸素透過性容器に酸素非透過性包囲体を包囲して密封するに際し、酸素非透過性包囲体のインナースペースの窒素ガス置換率を50%以上としたもの（実施例1～3）は、易酸化物質の安定化効果が高く、溶存酸素の低減を低コストで実現できることがわかった。これに対して、インナースペースの窒素ガス置換率が50%未満のもの（比較例1）や、ヘッドスペースを窒素ガスで置換しないもの（比較例2、4）は、十分な安定化効果が得られず、酸素非透過性包囲体で脱酸素剤と共に密封したもの（比較例3、5）は、安定化効果は高いがコストが高くなることが確認された。

【0046】

【表1】

	易酸化物質残存率（%）及び溶存酸素濃度（mg/l）			安定化コスト （円）
		30日保存後	60日保存後	
実施例1	水溶性アズレン残存率（%）	99.5	99.3	約0.1
	溶存酸素（mg/l）	3.2	1.3	
実施例2	水溶性アズレン残存率（%）	98.5	90.1	約0.1
	溶存酸素（mg/l）	3.5	1.6	
比較例1	水溶性アズレン残存率（%）	96.5	90.3	約0.1
	溶存酸素（mg/l）	4.2	3.3	
比較例2	水溶性アズレン残存率（%）	93.6	85.5	約0.1
	溶存酸素（mg/l）	5.5	4.2	
比較例3	水溶性アズレン残存率（%）	99.6	99.4	約4
	溶存酸素（mg/l）	3.0	1.2	
実施例3	パルチン酸エステル残存率（%）	91.9	83.3	約0.1
	酢酸 d-α-トリアロ-β残存率（%）	100.0	99.9	
	溶存酸素（mg/l）	3.1	1.2	
比較例4	パルチン酸エステル残存率（%）	72.5	48.9	約0.1
	酢酸 d-α-トリアロ-β残存率（%）	93.0	92.0	
	溶存酸素（mg/l）	5.1	4.1	
比較例5	パルチン酸エステル残存率（%）	92.2	84.3	約4
	酢酸 d-α-トリアロ-β残存率（%）	100.1	99.9	
	溶存酸素（mg/l）	3.1	1.1	

【0047】〔実施例4〕精製水にホウ酸1.0g、ホウ砂0.4g、塩化カリウム0.13g、塩化ナトリウム0.13g及び1,4-ジメチル-7-イソプロピルアズレン-3-スルホン酸ナトリウム（以下、水溶性アズレンと呼ぶ）0.02gを混合し、水酸化ナトリウムでpHを7.0に調整した後、精製水で全量を100mlとし、無菌ろ過後、被験液（点眼剤）とした。この被験液を図2に示すようにガラス製容器に満注し（ヘッドスペース容積率：0%）、密栓した。

【0048】〔実施例5〕実施例4と同一組成の被験液をガラス製容器にヘッドスペース容積率が2%となるよう充填し、密栓した。

【0049】〔比較例6〕実施例4と同一組成の被験液をガラス製容器にヘッドスペース容積率が5%となるよう充填し、密栓した。

【0050】〔比較例7〕実施例4と同一組成の被験液をガラス製容器にヘッドスペース容積率が10%となるよう充填し、密栓した。

【0051】上記実施例4、5及び比較例6、7で得られた製剤を50℃で保存時における易酸化物質（水溶性アズレン）残存率の経時変化を30日、60日保存後に測定、算出した。

【0052】表2の結果より、ヘッドスペース容積率が4%を超える比較例6、7に比べ、本発明に基づいてヘッドスペース容積率を4%以下にした実施例4、5は、易酸化物質残存率が高く、安定性に優れていることが確認された。

【0053】

【表2】

	ヘッドスペース容積率 (%)	水溶性アズレン残存率 (%)	
		30日保存後	60日保存後
実施例4	0	99.2	99.0
実施例5	2	98.9	97.3
比較例6	5	92.0	87.0
比較例7	10	91.5	83.2

【0054】〔実施例6〕ポリオキシエチレン（60）硬化ヒマシ油1.5g、パルミチン酸レチノール（170万国際単位）0.2gを加温融解した。これに精製水を加え、エチレンジアミン四酢酸二ナトリウム0.1gを混合溶解し、水酸化ナトリウムでpHを7.0に調製した後、精製水で全量を1000mlとし、無菌ろ過後、ポリエチレンテレフタレート製容器に充填、密栓したもの（ヘッドスペース容積率：2%）を、ポリ塩化ビニリデンを主材料とする複合フィルムの包囲体で被覆し、ヒートシールして密封したところ、易酸化物質のパルミチン酸レチノールが安定に保持された。

【0055】〔実施例7〕ポリオキシエチレン（60）硬化ヒマシ油1.5g、酢酸d- α -トコフェロール0.5gを加温融解した。これに精製水を加え、エチレンジアミン四酢酸二ナトリウム0.1gを混合溶解し、水酸化ナトリウムでpHを7.0に調製した後、精製水で全量を1000mlとし、無菌ろ過後、ポリエチレン

テレフタレート製容器に充填、密栓したもの（ヘッドスペース容積率12%）を、ポリ塩化ビニリデンを主材料とする複合フィルムの包囲体で被覆し、窒素ガス雰囲気下でヒートシールして密封したところ、同様の易酸化物質の安定化効果が得られた。

【図面の簡単な説明】

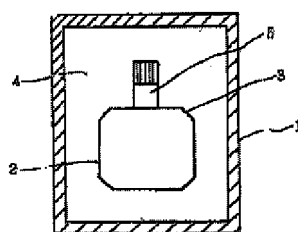
【図1】本発明の第一発明の安定化方法の一実施例を示す概略図である。

【図2】本発明の第二発明の安定化方法の一実施例を示す概略図である。

【符号の説明】

- 1 酸素非透過性包囲体
- 2 易酸化物質溶液
- 3 酸素透過性容器
- 4 インナースペース
- 5 ヘッドスペース
- 6 酸素非透過性容器

【図1】



【図2】

